

Aus der Klinik für Anästhesiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck
Direktor Prof. Dr. med. P. Schmucker

Eingereicht über das Institut für Tierschutz, Tierverhalten und Labortierkunde
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Bedeutung von MMP-2 und MMP-9 bei der Lungenschädigung
nach extrakorporaler Zirkulation im Tiermodell**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katja Scheemann
Tierärztin aus Georgsmarienhütte

Berlin 2001
Journal-Nr.: 2583

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. N. F. G. Schmidt

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. N.-C. Jühr

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. K.-F. Klotz

Tag der Promotion: 19.04.2002

Meinen lieben Eltern

1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung	3
3.	Schrifttum	4
3.1.	Extrakorporale Zirkulation (EKZ)	4
3.1.1.	Geschichte der EKZ	4
3.1.2.	Die Herz-Lungen-Maschine (HLM)	5
3.2.	Die Lunge	6
3.3.	Die Generalisierte Entzündungsreaktion	8
3.3.1.	Allgemeines	8
3.3.2.	Entzündungsreaktion und EKZ	10
3.3.3.	Akute Lungenschädigung nach EKZ	10
3.4.	Spezielle Komponenten der generalisierten Entzündungsreaktion	11
3.4.1.	Die Cytokine	11
3.4.2.	Die neutrophilen Granulozyten	13
3.4.3.	Funktionen der neutrophilen Granulozyten	14
3.4.4.	Die Reaktion der neutrophile Granulozyten auf die Lunge bei EKZ	17
3.5.	Matrix-Metalloproteasen	18
3.5.1.	Allgemeine Funktionen der MMP im Organismus und ihre biochemische Struktur	18
3.5.2.	Syntheseorte und Regulation von MMP	19
3.5.3.	MMP in der Lunge	21
4.	Tierversuche	22
4.1.	Anästhesie und Monitoring	22
4.2.	Extrakorporale Zirkulation	23
5.	Material	25
5.1.	Tiere	25
5.2.	Probengewinnung:	25
5.3.	BAL	26
5.4.	Zymographie	26
5.5.	ELISA	27
5.6.	Leukozytenfärbung	27
5.7.	Gesamtprotein	27
5.8.	Pulmonale Funktionsparameter	27

5.9.	Wassergehalt der Lunge	28
6.	Methoden	29
6.1.	Gewinnung der Minilavage (BAL)	29
6.2.	Leukozytenzählung der BAL	29
6.3.	Zymographie	30
6.4.	ELISA (Enzym linked Immunoassy)	32
6.5.	Proteinbestimmung in der BAL	33
6.6.	Leukozytenbestimmung im Blut	33
6.7.	Trocken- Feuchtgewicht der Lunge	34
6.8.	Pulmonale Funktionsparameter	34
6.9.	Oxygenierungsindices	34
6.10.	Veno-arterielle Shunt (Qs/QT)	36
6.11.	Bestimmung der Leukozytensequestration	37
6.12.	Statistische Auswertung	37
7.	Ergebnisse	38
7.1.	Basisdaten der Versuchstiere	38
7.2.	Parameter	39
7.2.1.	Lungenfunktionsparameter	39
7.2.2.	Cytokine	42
7.2.3.	Neutrophile Granulozyten (PMN) in der Lavageflüssigkeit	45
7.2.4.	Leukozytensequestration	46
7.2.5.	Proteine	47
7.2.6.	Wassergehalt der Lunge	48
7.2.7.	Die Matrix-Metalloprotasen	49
7.3.	Korrelationsanalyse der Studienparameter	51
7.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	54
8.	Diskussion	55
8.1.	Lungenschädigung und generalisierte Entzündungsreaktion	55
8.2.	MMP und Lunge	58
8.3.	Diskussion über die mögliche Beeinflussung der MMP durch Inhibitoren	63
8.4.	Schlussfolgerung	64
9.	Zusammenfassung	66
9.1.	Hintergrund	66
9.2.	Durchführung	66

9.3.	Ergebnisse	67
9.4.	Schlussfolgerung	67
10.	Summary	68
10.1.	Background	68
10.2.	Method	68
10.3.	Results	69
10.4.	Conclusion	69
11.	Literaturverzeichnis	71
12.	Abkürzungen	95
	Danksagungen	98

Lebenslauf**Persönliche Daten:**

Name: Katja Scheemann
Geburtsdatum: 27.05.1971
Geburtsort: Georgsmarienhütte
Wohnort: Meisenweg 7
04416 Markkleeberg
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1977 - 1982 Grundschole an der Gartenstraße, Dinslaken
1982 – 1991 Theodor Heuss Gymnasium, Dinslaken

Berufsbildung:

1991 - 1993 Schule für Medizinische- Technische Assistenten,
Würzburg;
Abschluss: MTLA

Studium:

1993 - 1999 Freie Universität Berlin
Fachrichtung: Veterinärmedizin
Abschluss: Tierärztin

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen ganz herzlich danken, deren Rat und Unterstützung diese Arbeit möglich gemacht haben.

Herrn Professor Karl Klotz möchte ich für die Überlassung des Themas, sowie die stets gewährte Unterstützung danken.

Herrn Professor Norbert-Christian Juhr für die sofortige und unkomplizierte Zusage als mein erster Betreuer aus Berlin zu fungieren.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Wolfgang Eichler für die stets und immer hilfsbereite Betreuung und unterstützende Beratung sowohl im praktischen als auch besonders im theoretischen Teil dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Ute Wegener und Frau Barbara Fischer bedanken, deren Labor ich für die Forscherischen Arbeiten mitbenutzen durfte. Sie standen mir bei jeder Frage zur hilfsbereit zur Seite.

Herrn Thomas Hellwig, der mir bei den Auswertungen der Zymographien geholfen hat.

Meiner Freundin Julia Bertolini, die mir immer wieder Mut zugesprochen, meine Launen ertragen hat und vor allem meine Arbeit vorkorrigiert hat.

Und besonders meiner Familie für Ihr Vertrauen in mich und für Ihre Aufmunterungen während zahlreicher kreativer Schreibtiefs.

Nicht zuletzt möchte ich allen, die ungenannt bleiben und mir in irgendeiner Weise bei der Entstehung der Arbeit behilflich waren, danken.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar finanzielle Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommenen Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum

Unterschrift